

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 諸 戸 雅 治

主論文 1 編

Altered somatosensory barrel cortex refinement in the developing brain of *Mecp2*-null mice.

Brain Research 1537; 319-326, 2013

審 査 結 果 の 要 旨

レット症候群はメチル CpG 結合タンパク（以下 *Mecp2*）遺伝子の変異による特異な発達障害を呈する疾患である。その病態にはセロトニン（以下 5-HT）が関与していると考えられている。また齧歯類の脳皮質体性感覚野に存在するバレル野は神経発達や可塑性の研究に広く用いられている。5-HT の多寡はバレルの形成に影響するとされるが、レット症候群モデルマウスのバレル野に関する研究は過去にない。

申請者は、レット症候群モデルマウス（*Mecp2* ノックアウトマウス）におけるバレル野の発達及び 5-HT の動態について調べるために以下の方法で実験を行った。チトクロム酸化酵素（以下 CO）によってバレル野を同定し、日齢（以下 P）4, P5 ではバレルの出現が遅れていないかを確認し、P10, P40 では面積を測定した。P4 では抗 5-HT トランスポーター（以下 SERT）抗体による免疫染色も行った。また P10, P20, P40 の体性感覚野、視床、線条体における 5-HT, 5-ハイドロキシインドール酢酸を高速液体クロマトグラフィー（以下 HPLC）で測定し、反対側の脳半球で RT-qPCR を行い SERT, 5-HT_{1B} 受容体の mRNA 発現レベルを測定した。上記の実験により以下の結果を得た。P4, P5 の *Mecp2* ノックアウトマウスでもバレル野の出現が確認でき、P10, P40 ではバレル野の面積が低下していた。HPLC では既知の報告と同様に P40 の *Mecp2* ノックアウトマウスにおいて体性感覚野、視床、線条体で 5-HT 濃度が低下していた。P10 では視床の 5-HT のみ低下していた。RT-qPCR では P40 の体性感覚野で *Mecp2* ノックアウトマウスの SERT の mRNA 発現レベルが低下していた。以上の結果より P10 ではバレル野の面積が減少していたが、P4 の CO 染色、また SERT など前シナプスの要素に異常がなかったことから、後シナプスの要素に異常が存在すると考えた。また HPLC で P10 の視床における 5-HT 低下を認めたことから、バレル野の発達に視床の 5-HT が関与していると考えた。

以上が本論文の要旨であるが、発達期の *Mecp2* ノックアウトマウスにおいてバレル野の成熟が障害されていることを明らかにし、後シナプス要素や視床の 5-HT 低下が関与している可能性を示した点で、医学上価値ある研究と認める。

平成 25 年 12 月 19 日

審査委員 教授 伏 木 信 次 ㊞

審査委員 教授 水 野 敏 樹 ㊞

審査委員 教授 河 田 光 博 ㊞